DE L'ACTION CETOGENE DES GRAISSES ET DES PROTEIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DIABETIQUES

par Louis GONDARD

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Travail du Laboratoire de Physiologie et des Cliniques Médicales

Juin 1929



DE L'ACTION CETOGENE DES GRAISSES ET DES PROTEIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DIABETIQUES

En clinique, l'action cétogène des graisses chez le diabétique est connue depuis longtemps, et les médecins savent écarter de la ration alimentaire de leurs malades les grosses quantités de corps gras qui favoriseraient l'apparition de l'acidose. L'action cétogène des protéiques est moins retenue et surtout bien moins redoutée. Des faits expérimentaux démontrent, d'autre part, que certains acides gras et certains acides aminés peuvent devenir générateurs de corps cétoniques. Enfin cette dégradation des graisses et des protéiques jusqu'aux corps cétoniques est en chimie théoriquement admise. Les acides gras impairs et pairs selon le mécanisme de la β oxydation ou de la γ et δ oxydation donnent des corps cétoniques qui seront brûlés pour ~~donner~~ former de l'eau et de l'acide carbonique, et certains acides aminés, après désamination, se dégradent comme les acides gras, en passant par l'étape des corps cétoniques.

Nous n'avons pas voulu, avec ce travail, prouver ce qui est déjà admis par tout le monde. Nous avons seulement essayé d'apporter des faits expérimentaux neufs, dont les résultats ne seraient pas plus probants que les anciens, mais qui, tomberaient plus directement sous le sens, leur protocole se déroulant à l'image de ce qui se passe en clinique. Puis, nous

DE L'ACTION CETOGENE DES GRAISSES ET DES PROTEIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DIABETIQUES

En clinique, l'action cétogène des graisses chez le diabétique est connue depuis longtemps, et les médecins savent écarter de la ration alimentaire de leurs malades les grosses quantités de corps gras qui favoriseraient l'apparition de l'acidose. L'action cétogène des protéiques est moins retenue et surtout bien moins redoutée. Des faits expérimentaux démontrent, d'autre part, que certains acides gras et certains acides aminés peuvent devenir générateurs de corps cétoniques. Enfin cette dégradation des graisses et des protéiques jusqu'aux corps cétoniques est en chimie théoriquement admise. Les acides gras impairs et pairs selon le mécanisme de la β oxydation ou de la γ et δ oxydation donnent des corps cétoniques qui seront brûlés pour donner (former) de l'eau et de l'acide carbonique, et certains acides aminés, après désamination, se dégradent comme les acides gras, en passant par l'étape des corps cétoniques.

Nous n'avons pas voulu, avec ce travail, prouver ce qui est déjà admis par tout le monde. Nous avons seulement essayé d'apporter des faits expérimentaux neufs, dont les résultats ne seraient pas plus probants que les anciens, mais qui, tomberaient plus directement sous le sens, leur protocole se [illegible] de ce qui se passe en clinique. Puis, nous

avons voulu avoir une précision de chiffres pour chacun des différents corps cétoniques, et nous avons dosé le bloc acétone plus acide diacétique et l'acide β oxybutyrique éliminés après ingestion de graisses ou de protéiques.

Avant d'entrer dans le détail de l'expérimentation nous allons indiquer les gros faits d'observation clinique et expérimentale sur lesquels est basée la notion de l'action cétogène des graisses et des protéiques.

HISTORIQUE

Nous allons d'abord citer les travaux concernant les corps gras, puis ceux concernant les matériaux albuminoïdes.

I° Graisses et corps cétoniques.- On a fait des observations chez l'homme diabétique, le chien et enfin des expériences de circulation artificielle dans le foie in vitro.

Chez l'homme diabétique acidosique, J. BAER et L. BLUM ont vu l'ingestion d'acide butyrique et de beaucoup d'autres acides de la série grasse se dégradant par l'étape de l'acide butyrique, amener le passage dans les urines d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β oxybutyrique.

De même un chien normal, sous la peau duquel on injecte de grosses quantités de butyrate de sodium élimine ces mêmes produits dans les urines.(L. BLUM et DAKIN). De même du sang de boeuf, additionné d'acide butyrique et passant en circulation artificielle à travers un foie de chien, ressort chargé d'acide diacétique et d'acétone. EMBDEN et MARX ont montré

avons voulu avoir une précision [illegible] pour chacun des différents corps cetoniques, [illegible] dosé le bloc acétone plus acide diacétique et l'acide β oxybutyrique éliminés après ingestion de graisses ou de protéines.

Avant d'entrer dans le détail de l'expérimentation nous allons indiquer les gros faits d'observation clinique et expérimentale sur lesquels est basée la notion de l'action cétogène des graisses et des protéines.

HISTORIQUE

Nous allons d'abord citer les travaux concernant les corps gras, puis ceux concernant les matériaux albuminoïdes.

I° Graisses et corps cétoniques.- On a fait des observations chez l'homme diabétique, le chien et enfin des expériences de circulation artificielle dans le foie in vitro.

Chez l'homme diabétique acidosique, J. BAER et L. BLUM ont vu l'ingestion d'acide butyrique et de beaucoup d'autres acides de la série grasse se dégradant par l'étape de l'acide butyrique, amener le passage dans les urines d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β oxybutyrique.

De même un chien normal, sous la peau duquel on injecte de grosses quantités de butyrate de sodium élimine ces mêmes produits dans les urines.(L. BLUM et DAKIN). De même du sang de boeuf, additionné d'acide butyrique et passant en circulation artificielle à travers un foie de chien, ressort char-

que le même fait se produisait, dans des expériences de circulation artificielle analogue, pour les homologues supérieurs de l'acide butyrique.

Remarquons en passant, que ces dernières expériences faites en dehors du diabète, montrent que les corps cétoniques se trouvent sur le chemin normal de la dégradation des graisses, ces acides étant dégradés à leur tour, mais pas entièrement puisque ils existent normalement dans les urines, à l'état d'infimes traces il est vrai. La cétonurie est donc importante chez le diabétique, non par déviation vicieuse de la désassimilation, mais parce que chez lui dans la dégradation des acides gras, une fraction importante de ces derniers est arrêtée au stade de corps cétoniques tout comme une grosse part d'hydrate de C s'arrête au stade de glycose.

Mais les expériences, que nous venons de rapporter, n'ont été faites qu'avec des acides gras dont le plus élevé (acide butyrique) n'est qu'en C^{12} et la relation entre les corps cétoniques et les véritables acides gras, à nombre élevé d'atomes de Carbone, acides palmitique, stéarique et oléique fournis par l'alimentation n'est pas expérimentalement démontrée. Exceptons en les oxydations en β, γ et δ, obtenues in vitro récemment sur les sels d'ammonium de ces acides palmitique, oléique et stéarique par CLUTTERBUCK et RAPER.

Cependant, sans être des faits de démonstration expérimentale pure et simple, des observations importantes de M.

que le même fait se produisait, dans des expériences de circulation artificielle analogue, pour les homologues supérieurs de l'acide butyrique.

Remarquons en passant, que ces dernières expériences faites en dehors du diabète, montrent que les corps cétoniques se trouvent sur le chemin normal de la dégradation des graisses, ces acides étant dégradés à leur tour, mais pas entièrement puisque ils existent normalement dans les urines, à l'état d'infimes traces il est vrai. La cétonurie est donc importante chez le diabétique, non par à viciation vicieuse de la désassimilation, mais parce que chez lui dans la dégradation des acides gras, une fraction importante de ces derniers est arrêtée au stade de corps cétoniques tout comme une grosse part d'hydrate de C s'arrête au stade de glycose.

Mais les expériences, que nous venons de rapporter, n'ont été faites qu'avec des acides gras dont le plus élevé (acide butyrique) n'est qu'en C^{12} et la relation entre les corps cétoniques et les véritables acides gras, à nombre élevé d'atomes de Carbone, acides palmitique, stéarique et oléique fournis par l'alimentation n'est pas expérimentalement démontrée. Exceptons en les oxydations en β, γ et δ, obtenues in vitro récemment sur les sels d'ammonium de ces acides palmitique, oléique et stéarique par CLUTTERBUCK et RAPER.

Cependant, sans être des faits de démonstration expé- [illegible] des observations importantes de M.

LEVY, de BRUGSH, de LANDERGREN et de FORSSNER, obligent d'admettre l'action cétogène de ces acides gras élevés, dans le diabète et en dehors de celui-ci.

MAGNUS LEVY observe un jeune diabétique qui en trois jours élimine 342 grammes de corps cétoniques (sans compter l'acétone exhalée par le poumon) et ne détruit en même temps que 271 grammes d'albumine. Il est évident que, cette albumine, ayant d'autre part dû fournir 120 grammes de sucre, les corps cétoniques n'ont pu provenir seulement des protéiques. Il faut fatalement dans cette production faire jouer aux graisses le rôle prépondérant.

Un autre fait (il s'agit ici de jeûneurs) rapporté par BRUGSH plaide dans le même sens. Un jeûneur professionnel gras fait pendant une période de jeûne une acétonurie intense, tandis qu'une femme arrivée à un degré d'émaciation extrême n'a pas d'acétonurie perceptible.

Des preuves de même ordre, bien qu'il ne s'agisse encore pas de diabétiques, sont apportées par LANDERGREN et FORSSNER. Ces auteurs observent, dans le jeûne hydrocarboné, avec de très larges apports de graisses, une acétonurie aussi intense que dans le diabète, avec des symptômes alarmants d'acidose qui les ont obligé d'interrompre l'expérience.

Enfin des constatations personnelles plaident dans le même sens.

Dans un travail, présenté à la Faculté il y a deux ans, où nous étudions l'acidose dans le diabète pancréatique

LEVY, de BRUGSH, de LANDERGREN et de FORSSNER, obligent d'admettre l'action cetogène de ces acides gras élevés, dans le diabète et en dehors de celui-ci.

MAGNUS LEVY observe un jeune diabétique qui en trois jours élimine 242 grammes de corps cétoniques (sans compter l'acétone exhalée par le poumon) et ne détruit en même temps que 271 grammes d'albumine. Il est évident que, cette albumine, ayant d'autre part dû fournir 120 grammes de sucre, les corps cétoniques n'ont pu provenir/les protéiques. Il faut fatalement dans cette production faire jouer aux graisses le rôle prépondérant.

Un autre fait (il s'agit ici de jeûneurs) rapporté par BRUGSH plaide dans le même sens. Un jeûneur professionnel gras fait pendant une période de jeûne une acétonurie intense, tandis qu'une femme arrivée à un degré d'émaciation extrême n'a pas d'acétonurie perceptible.

Des preuves de même ordre, bien qu'il ne s'agisse encore pas de diabétiques, sont apportées par LANDERGREN et FORSSNER. Ces auteurs observent, dans le jeûne hydrocarboné, avec de très larges apports de graisses, une acétonurie aussi intense que dans le diabète, avec des symptômes alarmants d'acidose qui les ont obligé d'interrompre l'expérience.

Enfin des constatations personnelles plaident dans le même sens.

Dans un travail, présenté à la Faculté il y a deux

expérimental du chien, nous avons vu de façon très nette, les chiens gras, faire seuls une forte cétonurie, après la dépancréatation, avec symptômes nets d'acidose et même de précoma diabétique.

Ces constatations confirment bien le rôle cétogène des graisses dans le diabète sucré.

2° Protéiques et corps cétoniques.- Il n'y a pas sur cette question une bien grosse expérimentation. Elle réside en observations d'ingestion d'acides aminés chez les diabétiques et en observations de circulation artificielle dans le foie in vitro.

En circulation artificielle à travers le foie la tyrosine, la phénylalanine sont cétogènes (EMBDEN, SALOMON, SCHMIDT), -ainsi que la leucine et l'isoleucine, grosse fraction de la molécule de certains protéiques (EMBDEN, SACHS, WIRTH).

Sont également cétogènes, si on les donne en ingestion à des diabétiques la tyrosine, la phénylalanine l'isoleucine (BAER et BLUM).

En un mot la preuve est faite que les acides gras et certains acides aminés se dégradent en passant par l'étape cétonique.

EXPERIMENTATION

Nous indiquerons d'abord les techniques chimiques employées dans nos recherches.

Le sucre urinaire est dosé tantôt au polarimètre, tan-

expérimentés du [illegible], nous [illegible] très nette, les chiens gras, [illegible] une forte cétonurie, après la dépancréatation, avec symptômes nets d'acidose et même de précoma diabétique.

Ces constatations confirment bien le rôle cétogène des graisses dans le diabète sucré.

2° Protéiques et corps cétoniques. - Il n'y a pas eu cette question une bien grosse expérimentation. Elle réside en observations d'ingestion d'acides aminés chez les diabétiques et en observations de circulation artificielle dans le foie in vitro.

En circulation artificielle à travers le foie la tyrosine, la phénylalanine sont cétogènes (EMBDEN, SALOMON, SCHMIDT), ainsi que la leucine et l'isoleucine, grosse fraction de la molécule de certaine protéiques (EMBDEN, SACHS, WIRTH).

Sont également cétogènes, si on les donne en ingestion à des diabétiques la tyrosine, la phénylalanine l'isoleucine (BAER et BLUM).

En un mot la preuve est faite que les acides gras et certains acides aminés se dégradent en passant par l'étape cétonique.

EXPERIMENTATION

Nous indiquerons d'abord les techniques chimiques employées dans nos recherches.

Le sucre urinaire est dosé tantôt au polarimètre, tan-

tôt à la liqueur de Fehling.

Les corps cétoniques sont séparément recherchés dans les urines. D'un côté nous dosons en bloc l'acétone préformée et celle qui provient de l'acide diacétique, l'ensemble correspondant à l'acétone totale, de l'autre nous dosons l'acide β oxybutyrique.

Nous passerons rapidement sur les méthodes de dosage; nous les avons longuement exposées dans un travail précédent, ayant trait à l'étude de l'acidose dans le diabète pancréatique expérimental du chien, présenté en vue de l'obtention du prix SWIEZCIKI et publié dans le bulletin de la Société des Sciences médicales de Montpellier en Novembre 1927.

L'acétone totale est dosée suivant la méthode volumétrique de MESSINGER, qui ~~mtkis~~ utilise la réaction de LIEBEN à l'iodoforme. Deux distillations en présence de Soude et d'acide sulfurique nous permettent de recueillir dans un distillat l'acétone qui après mélange avec une solution d'iode est titrée à l'hyposulfite de soude décinormal.

Pour le dosage de l'acide β oxybutyrique nous utilisons la méthode pondérale de VAN SLYKE.

Une première distillation en présence d'acide sulfurique chasse l'acétone et l'acide diacétique de l'urine. Nous ajoutons alors à celle-ci du réactif sulfo mercurique de DENIGES qui se combine à l'acide β ~~oxybutyrique~~ oxybutyrique restant en donnant un précipité insoluble. On recueille ce précipité et on le pèse en utilisant des précautions spéciales. Chaque gram-

tôt à la liqueur de Fehling.

Les corps cétoniques sont uniquement recherchés dans les urines. D'un côté nous dosons en bloc l'acétone préformée et celle qui dérive de l'acide diacétique, l'ensemble correspondant à l'acétone totale, de l'autre nous dosons l'acide β oxybutyrique.

Nous ne revenons pas sur les méthodes de dosage; nous les avons longuement exposées dans un travail précédent, ayant trait à l'étude de l'acidose dans le diabète pancréatique expérimental du chien, présenté en vue de l'obtention du prix SWIECICKI et publié dans le Bulletin de la Société des Sciences médicales de Montpellier en novembre 1927.

L'acétone totale est dosée suivant la méthode volumétrique de MESSINGER, qui utilise la réaction de LIEBEN à l'iodoforme. Deux distillations en présence de Soude et d'acide sulfurique nous permettent de recueillir dans un distillat l'acétone qui après mélange avec une solution d'iode est titrée à l'hyposulfite de soude décinormal.

Pour le dosage de l'acide β oxybutyrique nous utilisons la méthode pondérale de VAN SLYKE.

Une première distillation en presence d'acide sulfurique chasse l'acétone et l'acide diacétique de l'urine. Nous ajoutons alors à celle-ci du réactif sulfo mercurique de DENIGÈS qui se combine à l'acide β oxybutyrique restant en donnant un précipité insoluble. On recueille ce précipité et

me du précipité correspond à un poids donné d'acide β oxybutyrique.

De nos recherches sur l'acidose dans le diabète pancréatique expérimental nous avions conclu que l'acidose du xxxx chien est humoralement identique à celle de l'homme, symptomatologiquement voisine, et que son étude doit être profitable à la pathologie humaine. Les expériences que nous apportons ont donc été faites chez l'homme et chez l'animal.

I° <u>Expériences sur le chien</u>.- Nous avons administré au chien diabétique des aliments protéiques et des graisses alimentaires, les corps cétoniques urinaires étant dosés avant et après.

a) <u>Ingestion de protéiques</u>.- Il y avait une difficulté à vaincre, le chien diabétique sur lequel nous expérimentions ne possédant pas de pancréas, et par conséquent pas de sécrétion pancréatique externe. Les albumines ne pouvaient qu'être imparfaitement digérées (elles étaient seulement attaquées par le suc gastrique) par suite de la carence de trypsine pancréatique, et nous voulions faire absorber d'un coup une grosse quantité de protéines.

Il fallait dono, au moment voulu, posséder le repas d'albuminoïdes, que nous voulions donner, tout digéré et prêt à être assimilé. Il consistait en I00 grammes de viande maigre de cheval, deux blancs d'oeuf et 30 grammes de caséine.

Nous avons procédé à la digestion in vitro de ce mé-

me du précipité correspond [illegible] l'acide β oxybu-
tyrique.

De nos [illegible] le diabète pan-
créatique [illegible] l'acidose du [illegible]
chien est [illegible] l'homme, sympto-
tologiquement [illegible], [illegible] doit être profitable à
la pathologie humaine. Les [illegible] que nous apportons ont
donc été [illegible] chez l'animal.

1) Expériences sur le chien.- Nous avons administré
au chien diabétique des aliments protéiques et des graisses ali-
mentaires, les corps acétoniques [illegible] dosés avant et
après.

a) Ingestion de protéiques.- Il y avait une difficul-
té à vaincre, le chien diabétique sur lequel nous expérimentions
ne possédant plus de pancréas, et par conséquent pas de sécré-
tion pancréatique externe. Les albumines ne pouvaient qu'être
imparfaitement digérées (elles étaient seulement attaquées par
le suc gastrique) par suite de la carence de trypsine pancréati-
que, et nous voulions faire absorber d'un coup une grosse quan-
tité de protéines.

Il fallait donc, au moment voulu, posséder le repas d'al-
buminoïdes, que nous voulions donner, tout digéré et prêt à
être assimilé. Il consistait en 170 grammes de viande maigre de
cheval, deux blancs d'oeuf et 20 grammes de caséine.

lange.

On fait une fistule du canal de WIRSUNG chez un chien. On déclanche la sécrétion pancréatique grâce à une injection intra veineuse de sécrétine, fraîchement préparée à partir de la muqueuse duodéno-jéjunale d'un autre animal. Le suc pancréatique ainsi recueilli est activé par du chlorure de calcium et laissé à l'étuve au contact du mélange culinaire. Au bout de trois jours la digestion en est complète.

Cependant, le 4 Novembre 1928, dans la soirée (le matin on a injecté $I^{cm^3}5$ d'iloglandol) on supprime l'insuline à un chien diabétique totalement dépancréaté le I9 Novembre 1928, recevant depuis l'intervention 2 cm^3 d'iloglandol par jour et un régime de viande et de pain. A partir du 5 on donnera seulement 300 grammes de viande par jour. L'animal pèse environ 9 kgs; nous l'avons choisi maigre pour supprimer l'apport cétogène dû à la fonte des réserves adipeuses. Les corps cétoniques sont dosés dans les urines les 6,7 et 8 Décembre. La cétonurie est moyenne ainsi que le montrent le tableau et ~~et~~ la ~~xxxxxx~~ courbe I. Les chiffres d'acide β oxybutyrique sont comme toujours plus élevés que ceux d'acétone et la courbe de la cétonurie, comme toujours après la dépancréatation ou la suppresion d'insuline, tend à s'élever les premiers jours, puis elle baisserait.

Le 8 l'animal est en bon état. A I5 heures I5 on vide sa vessie à la sonde. A I5 heures 20 on lui donne à manger le repas préparé, ce dont il s'acquitte d'excellent appétit.

Le 9 la cétonurie a crû brusquement et surtout l'acé-

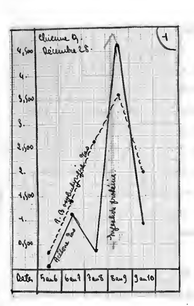
langue.

On fait [illegible] chez un chien.
On déclanche la sécrétion pancréatique grâce à une injection intraveineuse de sécrétine, [illegible] régulièrement préparée à partir de la muqueuse duodéno-jéjunale d'un autre animal. Le suc pancréatique ainsi recueilli est activé par du chlorure de calcium et laissé à l'étuve [illegible] ordinaire. Au bout de trois jours [illegible] complète.

Cependant, le [illegible] Novembre 1928, dans la soirée (le matin on a [illegible] cm^3 d'iléo[illegible]) on supprime l'insuline à un chien diabétique [illegible] dépancréaté le 19 Novembre 1928, recevant depuis l'intervention [illegible] cm^3 d'iléo[illegible] par jour et un régime de viande et de pain. A partir du 5 on donnera seulement 300 grammes de viande par jour. L'animal pèse environ 9 kgs; nous l'avons choisi maigre pour supprimer l'apport cétogène dû à la fonte des réserves adipeuses. Les corps cétoniques sont dosés dans les urines les 6,7 et 8 Décembre. La cétonurie est moyenne ainsi que le montrent le tableau et et la courbe I. Les chiffres d'acide β oxybutyrique sont comme toujours plus élevés que ceux d'acétone et la courbe de la cétonurie, comme toujours après la dépancréatation ou la suppression d'insuline, tend à s'élever les premiers jours, puis elle baisserait.

Le 8 l'animal est en bon état. A 15 heures 15 on vide sa vessie à la sonde. A 15 heures 20 on lui donne à manger le repas préparé, ce dont il s'acquitte d'excellent appétit.

[illegible]ment et surtout l'accé-



tonurie qui de 0 gr I65 passe à 2 grs 558 par 24 heures. L'acide β oxybutyrique ne passe que de I gr environ à 2 grs 065. D'ailleurs le taux de cet acide est toujours le plus élevé et il faut en tenir compte pour juger de la grandeur de la variation. Et de plus la courbe de l'excrétion d'acide β oxybutyrique tendait à monter avant l'absorption du repas. Nous retenons donc qu'il y a <u>surtout eu accroissement de l'acétonurie</u>. Le lendemain les chiffres sont redescendus à un taux moyen.

1

Dates	Q urines	Sucre ‰ (polarimètre)	S. total	Acétone ‰	A. totale	A. B oxyb ‰	A. B oxyb. total	Observations
4 Déc. 5 17h à 16h30	575 cm3	18 gr 85	10 gr 83					A reçu le 4 au matin 1 cm3 5 insuline
5 au 6 17h à 10h	455 cm3	66 gr 9	30 gr 43	0 gr 044	0 gr 020	0 gr 331	0 gr 150	300 gr. de viande par jour
6 au 7 10h à 10h	665 cm3	70 gr 4	46 gr 80	1 gr 147	0 gr 762	1 gr 419	0 gr 943	- -
7 au 8 10h à 10h	345 cm3	93 gr 06	32 gr 10	0 gr 480	0 gr 165	2 gr 648	0 gr 913	- -
8 10h à 15h15	162 cm3	67 gr 95						- -
8 à 15h20		Ingestion du mélange protéique : viande, oeufs, caséine						
8 au 9 15h15 16h	560 cm3	66 gr 55	37 gr 26	4 gr 568	2 gr 558	3 gr 681	2 gr 065	- -
9 au 10 16h à 10h	330 cm3	69 gr 8	23 gr 03	0 gr 958	0 gr 316	1 gr 939	0 gr 639	- -

(Décembre 1928). Chienne Q.

b) Absorption de graisses.- Il y avait ici un double écueil à éviter. D'abord le chien dépancréaté ne peut digérer les graisses, par manque de lipase pancréatique. On pourrait opérer leur digestion in vitro et même les saprophytes intestinaux seraient capables d'opérer leur dédoublement; mais même digérée, la graisse chez le chien dépancréaté ne peut franchir la barrière intestinale. Il y a une sorte d'action trophique exercée sur la muqueuse par le suc pancréatique et nécessaire à l'absorption. Il faut donc porter la graisse digérée au delà. ~~de la barrière intestinale~~.

On a, dans le laboratoire, ainsi tourné la difficulté.

Le 4 Juillet I928 à 9 heures on donne à un gros chien un repas abondant de graisses. A I3 heures I/2 on fait une fistule du canal thoracique et de I4 heures à I8 heures 30 on recueille le chyle qui s'écoule, 70 cm^3 que l'on met à la glacière.

Le 2 Juillet on a arrêté les injections d'insuline d'un chien P, maintenu grâce à elles en bonne santé dans le laboratoire plusieurs mois après une pancréatectomie totale.

Le 5 Juillet, l'animal étant à jeun depuis la veille, on le sonde à II heures 40 (il a uriné dans la nuit). On retire de la vessie I45 cm^3 d'urine, où on dosera sucre et corps cétoniques. Et aussitôt on injecte dans la veine jugulaire 65 cm^3 du chyle recueilli le 4. Pendant l'injection on note de la bradycardie et quelques minutes après des vomissements bilieux.

On sonde à nouveau le chien à I5 heures 20 et I7 heu-

res 50. On recueille ainsi 43 cm^3 5 d'urine. La concentration de

2

Temps	Q urine	Sucre ‰ (polarimètre)	Acétone ‰	A B oxyb. ‰
8h15 à 11h40	145 cm3	83 gr, 6	0 gr, 977	0 gr, 567
11h45	Injection de chyle dans jugulaire			
11h40 à 17h50	43 cm3, 5	34 gr	4 gr, 638	0 gr, 638

(5-12-28.) Chien P.

l'acide β oxybutyrique avant et après, reste sensiblement le même, seule l'acétone varie et d'une façon énorme, elle passe de 0 gr 977 à 4 grs 638 pour 1000 (voir courbe et tableau 2).

Ici, plus nettement que dans l'expérience précédente, l'acétonurie seule croît, après l'injection intra-veineuse de chyle riche en matières grasses digérées.

2° <u>Expériences sur l'homme diabétique</u>.- Nous avons voulu nous rendre comparativement compte de ce qui se passerait chez l'homme.

a) C. Georges, 27 ans, hospitalisé dans le service du Professeur VEDEL à la salle Bichat est diabétique depuis 4 ans. Il présente au complet le tableau du diabète maigre. Il pèse

seulement 30 kgs 400 avec une taille de I mètre 65. Il ne s'est jamais traité.

Le I2 Mai I929 on le met à un régime fixe de I50 grs d'hydrates de carbone par jour. Pour donner une ration suffisante on doit ajouter 50 grs de beurre. Les I3, I4, I7 Mai le taux de l'acétonurie a des valeurs sensiblement égales (voir

Dates	Q urine	Sucre g ‰ (Fehling)	Sucre total	Acétone g ‰	Acét. total	A. B oxyb g ‰	A B oxyb total	Observations. (3)
12.13	2000 cm³	55g,69	111g,38	1g,168	2g,336	8g,881	17g,962	Régime de 150 gr H de Carbone + 50 gr beurre (pas d'insuline)
13.14	1690	56,40	95,31	2,046	3,457	8,774	14,830	
16.17	1200	62,85	75,420	1,774	2,128	7,804	9,364	
	Le 17	dans la journée	supplément de					205 gr de graisse.
17-18	1710	55	94,05	2,874	4,914	7,331	13,536	
18.19	1750	50,54	98,44	1,863	3,260	12,108	21,189	
19.20	2015	65,64	132,26	1,352	2,724	9,791	19,728	Se sent faible.
24.25	1300	40,85	53,10	0,491	0,638	0,283	0,367	L'insuline a été ~~reprise~~ commencée le 21.

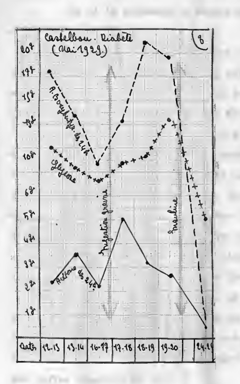
(Mai 1929.) urine de 24 h. Castelbou : Diabète.

tableau et courbe 3), l'excrétion de l'acide β oxybutyrique varie seule, en rapport direct, remarquons le, de l'exrétion de glycose.

Le I7 on donne en supplément 50 grs de beurre, I00 grs de lard et 54 grs de gras de jambon. Ce surplus de la ration

apporte environ I60 à I70 grs de graisse.

Le I8, les dosages montrent une élévation de l'acétonurie de presque 3 grs. Le I9 et le 20 le chiffre baisse et se rapproche de ceux qui précédaient l'ingestion du repas.



L'acide β oxybutyrique a cru aussi. Mais on est en droit, sachant que chez l'animal le taux de l'acide β oxybutyrique s'élève beaucoup après la dépancréatation ou la suppression d'insuline de douter des rapports de cet accroissement avec l'ingestion de graisse. En effet le taux de l'acide était aussi élevé le I3. Il ne croît nettement que le surlendemain de l'ingestion, suivant d'ailleurs les augmentations de la glycosurie, qui, elle, ne peut être guère influencée par le repas des graisses.

En somme, comme chez l'animal après l'apport de graisses nous voyons surtout croître l'acétonurie. L'excrétion d'acide oxybutyrique ne paraît pas être très influencée par elle.

Nous voulions, les jours suivants faire absorber au sujet, un abondant repas de viande. Mais il a déjà très difficilement pris son supplément de graisses, il est faible, anarexique; on est obligé le 2I de donner de l'insuline (45 unités cliniques).

Le 24 la cétonurie a considérablement diminué, la glycosurie est encore assez abondante.

Nous soulignons à ce propos l'action puissante et connue de l'insuline sur la cétonurie, qui redevient presque normale bien avant que la glycosurie ne soit jugulée. Nous avons observé la même chose chez les chiens, dans d'autres expériences.

6) Notre deuxième observation a trait à C. Louis, 47 ans, atteint de diabète maigre depuis plusieurs années et soumis heureusement depuis deux ans à l'insuline. Il est hospitalisé dans le service du Professeur DUCAMP, salle Combal. Il est en excellent état, pèse 62 kgs 500 avec une taille de I mètre 62. Il a une glycosurie et une cétonurie faibles. Il reçoit par jour de 60 à 75 unités d'insuline avec un régime relativement libre de protéiques et un apport d'hydrates de carbone de I50 à I70 grs.

Nous l'avons désinsuliné, en suivant quotidiennement la cétonurie. L'expérience d'ingestion de graisses n'a pu être faite, la cétonurie ne se stabilisant que très tard, à un moment où il était franchement acidosique, au point de ne pouvoir prendre qu'une infime quantité de lard.

Le 30 Avril I929, le I et 2 Mai, glycosurie assez importante pour un sujet insuliné et cétonurie légère (tableau 4).

Le 3 on suspend les injections d'insuline.

[illegible]

[illegible] en su-
jet, un abaissement [illegible], très difficile-
ment pris [illegible]. Il est faible, anorexique;
on est obligé [illegible] (16 unités cliniques).

[illegible] la gly-
cosurie est [illegible]

[illegible] com-
me de [illegible] normale
bien avant [illegible] observe
la même [illegible]

6) Notre [illegible]
de diabète [illegible]
depuis deux ans [illegible] le service
du Professeur [illegible], pèse
52 kgs 500 [illegible] et
de cétonurie [illegible] d'in-
suline [illegible] ap-
port d'hydrates [illegible].

[illegible], on observe [illegible] le
cétonurie, l'expérience [illegible] être faite.
La cétonurie ne [illegible], à un moment où il
était [illegible] qu'-
une infime quantité de [illegible].

Le 20 Avril [illegible], le 1 et 2 Mai, glycosurie assez impor-
tante pour un sujet [illegible] et cétonurie légère (tableau 4).

Aussitôt la glycosurie, monte, la cétonurie s'élève plus tardivement sauf le premier jour où l'on a 2 grs 6 d'acétone par

Date	Q urine	(Fehling) Sucre ‰	Sucre tot.	Acet. ‰	Acet. tot.	AB oxyb ‰	AB oxyb tot.	R. alcaline	Observations
29-30	1432 cm3	35 gr 97	52 gr 439	0 gr 416	0 gr 595	0 gr 094	0,134	57,4	Viande, lég. verts, + 500 gr p. de terre 60 unités iloglandol par jour.
30-1	1616	25,37	41,32	0,453	0,654	0,189	0,305		
1-2	1900	33,33	63,32	0,014	0,026	0,946	1,797		Pds : 62 Kg 500
			suppression de l'insuline						
3-4	2925	49,99	146,22	0,907	2,653	0,047	0,137		Suppression insuline le 3 Mai
4-5	1850	51,70	95,64	0,088	0,162	0,520	0,962	69,1	
5-6	1690	59,96	101,36	0,428	0,723	0,378	0,638	58,6	Pds : 61 Kg, 900.
6-7	2080	65,16	135,53	0,198	0,411	0,614	1,277	74,8	
7-8	1761	59,45	104,70	0,370	0,651	1,419	2,498	56,7	Pds : 61,K 400.
10-11	2260	56,40	127,46	1,015	2,294	6,243	14,11	48,1	
12-13	1990	37,87	75,36	1,164	2,316	9,123	18,57		
13-14	2715	43,13	110,09	1,811	4,916	11,446	31,075	31,9	Lenitude.
14-15	2282	39,41	89,93	1,581	3,607	13,622	31,085	27,1	Pds : 57 Kg. Signes d'acidose.
16-17	483			2,329	1,124	4,020	1,941		Le 15 on a repris l'insuline. 90 unités par jour.
18-19	1075	38,61	41,50	0,422	0,453	?	?		

Cayla. Diabète. (désinsulinisation) Avril, Mai. 1929.

24 heures. L'excrétion d'acide β oxybutyrique le même jour est cependant peu élevée, et le lendemain, le chiffre de l'acétonurie baisse. Probablement des réserves de protéines ou de graisses de la veille, ont été brusquement libérées avec la cessation de l'insuline, ce qui explique l'élévation solitaire de l'acétonurie.

Après le 5ème jour la cétonurie croît franchement. L'acétonurie oscille de 2 grs 5 à 5 grs par 24h; l'excrétion d'acide β oxybutyrique croît beaucoup plus et nous voyons son taux passer rapidement de 14 grs, 18 grs à 31 grs par 24h.

L'excrétion paraît stabilisée. Nous donnons de la graisse. Malheureusement le sujet, depuis trois jours, avait de la céphalée, de l'asthénie, de l'anorexie. Et au moment que nous jugions opportun les troubles sont portés au maximum et il ne peut presque rien avaler. La réserve alcaline a fortement baissé (27,1 pour 100 de CO^2) depuis que l'excrétion d'acide β oxybutyrique s'est élevée. Il pèse 57 kgs. Il a perdu près de 6 kgs. L'amaigrissement s'est fait sentir lorsque l'excrétion d'acide β oxybutyrique a cru fortement. On est obligé de reprendre l'insuline et immédiatement la cétonurie subit une chute énorme presque jusqu'à la normale alors que le taux de la glycosurie est encore assez fort.

Malgré l'échec de l'expérience, nous avons voulu rapporter cette observation parce qu'elle est instructive du point de vue qui nous intéresse.

Et en passant remarquons que l'excrétion d'acide β oxybutyrique est comme toujours considérablement supérieure à celle de l'acétone, que les accidents se produisent au moment où elle s'élève franchement alors que relativement l'acétonurie s'élève peu. L'acétone paraît donc moins toxique. Il en découle qu'il serait autrement précieux de rechercher cet acide dans les urines des diabétiques, qu'il n'est important d'y déceler l'acétone.

Après le 8ème jour la cétonurie croît franchement.

L'acétonurie oscille de 4 gr 5 à 5 grs; l'excrétion d'acide β oxybutyrique croît beaucoup plus et nous voyons son taux passer rapidement de 14 grs, 18 grs à 31 grs par 24 h.

L'excrétion par jour s'établisse. Nous donnons de la graisse. Malheureusement le sujet, depuis trois jours, avait de la céphalée, de l'asthénie, de l'anorexie. Et au moment que nous jugions opportun les troubles sont portés au maximum et il ne peut presque rien avaler. La réserve alcaline a fortement baissé (27,1 pour 100 cc CO^2) depuis que l'excrétion d'acide β oxybutyrique s'est élevée. Il pèse 57 Kgs. Il a perdu près de 6 Kgs. L'amaigrissement s'est fait sentir presque l'excrétion d'acide β oxybutyrique a cru fortement. On est obligé de reprendre l'insuline et immédiatement la cétonurie subit une chute énorme presque jusqu'à la normale alors que le taux de la glycosurie est encore assez fort.

Malgré l'échec de l'expérience, nous avons voulu rapporter cette observation parce qu'elle est instructive du point de vue qui nous intéresse.

Et en passant remarquons que l'excrétion d'acide β oxybutyrique est comme toujours considérablement supérieure à celle de l'acétone, que les accidents se produisent au moment où elle s'élève franchement alors que relativement l'acétonurie s'élève peu. L'acétone par là n'est pas toxique. Il en découle qu'il serait autrement précieux de rechercher cet acide dans les urines des diabétiques, qu'il n'est important d'y déceler l'acétone.

CONCLUSIONS

De ces faits nous tirerons les conclusions suivantes :
1° Chez l'homme et le chien diabétiques les graisses alimentaires (faites de proportions diverses d'acide oléique, stéarique, palmitique) sont cétogènes.

Sont également cétogènes, chez le chien diabétique, les matières protéiques du mélange viande, caséine, albumine de l'oeuf.

2° L'ingestion de ces protéines, chez le chien, des graisses chez le chien et chez l'homme diabétiques paraissent seulement influencer l'excrétion d'acétone, ainsi que le montrent les observations des chiens Q et P et l'observation de C. Georges.

On serait tenté de voir dans l'acétonurie un trouble du métabolisme exogène des graisses et des protéiques et dans l'excrétion d'acide β oxybutyrique un produit de désintégration pathologique de leur métabolisme endogène. Cet acide est toujours excrété en abondante quantité dans le diabète maigre, d'autant plus que le trouble du métabolisme lipo-protéique est plus grand, alors que les taux d'acétone sont relativement bas. L'observation de C. Louis en est une démonstration. Ce sujet a excrété beaucoup d'acide β oxybutyrique au moment où il a maigri de plusieurs kilogrammes en quelques jours.

Malheureusement l'explication est dénuée de fondement si l'on pense que chimiquement acétone et acide β oxybutyrique sont très près l'un de l'autre, le premier dérivant du second et pouvant même le reconstituer par action réversible.

Cependant les faits sont là bien qu'inexplicables. Nous avons voulu les exposer, nous proposant d'ailleurs de les contrôler à nouveau.